



# **FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

## **TRABAJO FIN DE GRADO:**

### **Potencial farmacológico de *Punica granatum*. Aplicaciones terapéuticas.**

Autor: de la Cámara Entrena, María del Carmen

Tutor: María Teresa Ortega Hernández-Agero

Convocatoria: Junio, 201

## **RESUMEN:**

**Antecedentes:** El descubrimiento del papel antioxidante de los principios activos (compuestos polifenólicos) del fruto del granado (*Punica granatum*) ha dado lugar a un incremento exponencial del número de investigaciones realizadas en este sentido en los últimos años.

**Objetivo:** Revisión bibliográfica de los artículos publicados en el periodo 2000-2016 donde se estudie el potencial terapéutico de la granada mediante ensayos clínicos realizados en una serie de patologías, y el efecto del metabolismo de los principios activos de la granada en urolitinas sobre los resultados obtenidos.

**Métodos:** Se ha empleado el sistema de búsqueda de artículos científicos Pubmed.

**Resultados:** A nivel de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, se confirman los efectos beneficiosos del consumo de la granada sobre los factores de riesgo del síndrome metabólico. A nivel de cáncer colorrectal, los resultados son interesantes aunque insuficientes. A nivel de cáncer de próstata, los resultados aconsejan la realización de nuevos ensayos donde se estudie el potencial terapéutico de las urolitinas en pacientes con esta patología.

**Conclusión:** Los resultados apuntan a que la granada podría ser muy beneficiosa en el tratamiento y prevención de una serie de patologías, lo que aconseja una continuación de las investigaciones en este campo. Así mismo, se debe profundizar en la relación entre el metabotipo, los efectos beneficiosos encontrados y los perfiles plasmáticos de urolitinas, principales metabolitos de los taninos gálicos presentes en *Punica granatum*.

## **ÍNDICE:**

### **1. Introducción y antecedentes:**

- 1.1 Actividad antioxidante de la granada.
- 1.2 Farmacocinética
- 1.3 Aplicaciones clínicas de la actividad antioxidante de la granada
  - a. Enfermedades metabólicas
  - b. Cáncer

### **2. Objetivos**

### **3. Material y métodos**

### **4. Resultados y discusión**

- 4.1. Enfermedades metabólicas
- 4.2. Cáncer colorrectal
- 4.3. Cáncer de próstata

### **5. Conclusiones**

### **6. Bibliografía**

## **1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:**

*Punica granatum*, comúnmente conocido como el granado, es un arbusto perteneciente a la familia *Punicaceae*, procedente de Oriente Medio (concretamente Irán), pero extendido a distintas regiones del mundo, incluyendo el este de España (es el país con la producción más importante en la Unión Europea), dando lugar a un gran número de variedades (López-Mejía 2010).

El granado es un arbusto que mide entre 1,5 y 5m de altura, con ramas más o menos irregulares y espinosas, y con hojas caducas, oblongas y de aspecto brillante, de 3-7 cm de longitud y 2 cm de anchura. Las flores son de color rojo, sin olor y dismórficas. El fruto, la granada es una baya redondeada y carnosa, con un pericarpio rojizo en cuyo interior se albergan entre 200 y 1400 jugosas semillas en 8 lóbulos separados por una membrana blanquecina. Las semillas están rodeadas por una cubierta denominada sarcotesta y tienen en su interior una pulpa de color rojo que aporta ese color tan característico a las semillas. El fruto mide de 5 a 15 cm de diámetro y puede pesar desde 200 mg hasta más de 800 mg, suponiendo la corteza hasta un 50% de dicho peso (Melgarejo, 2010).

La granada se consume normalmente en fresco o en forma de zumo. Además, se han comenzado a elaborar extractos que contienen los polifenoles a unas concentraciones estandarizadas. Estas tres formas de encontrar la granada se han empleado en los distintos ensayos encontrados (Bruno, 2016).

### ***1.1. ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE EN LA GRANADA:***

Hasta las últimas décadas, la granada se consumía como parte de la dieta mediterránea como fruta fresca y la corteza del árbol se utilizaba en la medicina tradicional por sus propiedades antihelmínticas y para el tratamiento de diarrea y úlceras (López-Mejía, 2010).

Sin embargo, este fruto ha sido objeto de numerosas investigaciones en los últimos años 30 años, especialmente desde 2000 hasta la actualidad. El por qué se encuentra en el poder antioxidante que se le atribuye al conjunto de polifenoles que se han encontrado en las distintas partes del árbol (corteza, raíces, flores y fruto) y a los cuales se le han atribuido importantes beneficios para la salud humana (Bruno, 2016).

Los principales responsables de la actividad antioxidante de la granada (que puede llegar a ser hasta tres veces más actividad antioxidante que el vino tinto o el té verde) son los taninos hidrolizables (elagitaninos y galitaninos), el ácido elágico y el ácido gálico (Figura 1). Además, se le ha atribuido capacidad potencialmente antiinflamatoria, antiproliferativa y

antitumoral. Todo esto hace que su consumo diario aporte importantes beneficios a la salud de los pacientes (Bruno, 2016).

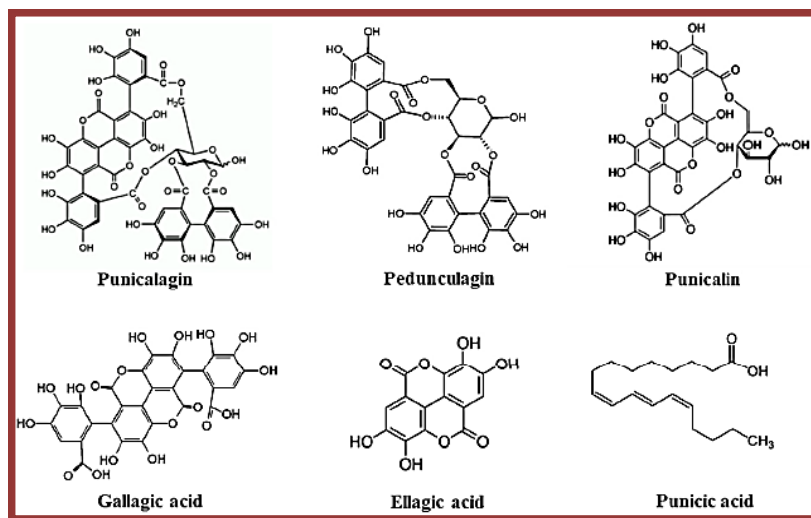


Figura 1: Sharma P, et al (2017). Pomegranate for prevention and treatment of cancer: an update. *Molecules* 22 (1), 177

Sin embargo, no todas las partes de la granada poseen los mismos principios activos (Tabla 1).

Tabla 1.- Localización de los principios activos fenólicos en *Punica granatum* (Bruno, 2016; Melgarejo, 2010).

Parte de la planta	Composición en antioxidantes
<b>Corteza y raíces</b>	Flavonoides y taninos.
<b>Fruto(en fresco o zumo) y hojas</b>	Taninos hidrolizables de tipo elagitaninos y galotanimos: punicalina, pedunculagina, punicalagina, ácido gálico y ácidos elágicos. En el zumo, los compuestos fenólicos se presentan en concentraciones de 2.4 y 9.3 g/L; además, se ha demostrado la presencia de antocianinas, que se encuentran en concentraciones de 0.815 a 7.730 g/L.
<b>Semillas (aceite de semillas)</b>	Compuesto en un 99% de ácidos grasos, de los cuales el principal es el ácido púnico en un 95%. Las semillas conforman del 12 al 20% del peso total del fruto

## 1.2 FARMACOCINÉTICA:

En la mayoría de los estudios, la actividad de la granada se ha relacionado con su contenido polifenólico, principalmente antocianinas, taninos hidrolizables (elagitaninos y galitaninos), ácido elágico y ácido gálico. Sin embargo, se ha visto que en humanos los elagitaninos (punicalina y punicalagina) no se absorben, sino que se hidrolizan a ácido elágico a nivel intestinal, que a continuación pasa a ser sustrato de la microbiota intestinal (como, por ejemplo, de *Gordonibacter urolithinfaciens*) (Romo-Vaquero, 2015) y lo metaboliza, dando

lugar a distintas urolitinas (derivados de la hidroxi-6H-dibenzopiran-6-ona) (Cerdá, 2004). Son estas urolitinas las que realmente se absorben y se distribuyen en plasma. De hecho, se han encontrado urolitinas en muestras de sangre, heces, orina, colon (Núñez-Sánchez, 2014) o próstata (González-Sarrias, 2010). Por lo tanto, la microbiota intestinal juega un rol imprescindible en la modulación de la producción, biodisponibilidad y actividad biológica de los metabolitos fenólicos de la granada.

Investigaciones realizadas por Barberán y colaboradores (2015) han demostrado cómo la metabolización de los principios activos del granado conducen a la formación de 3 tipos de urolitinas: urolitina A, isourolitina A y urolitina B (Figura 2).

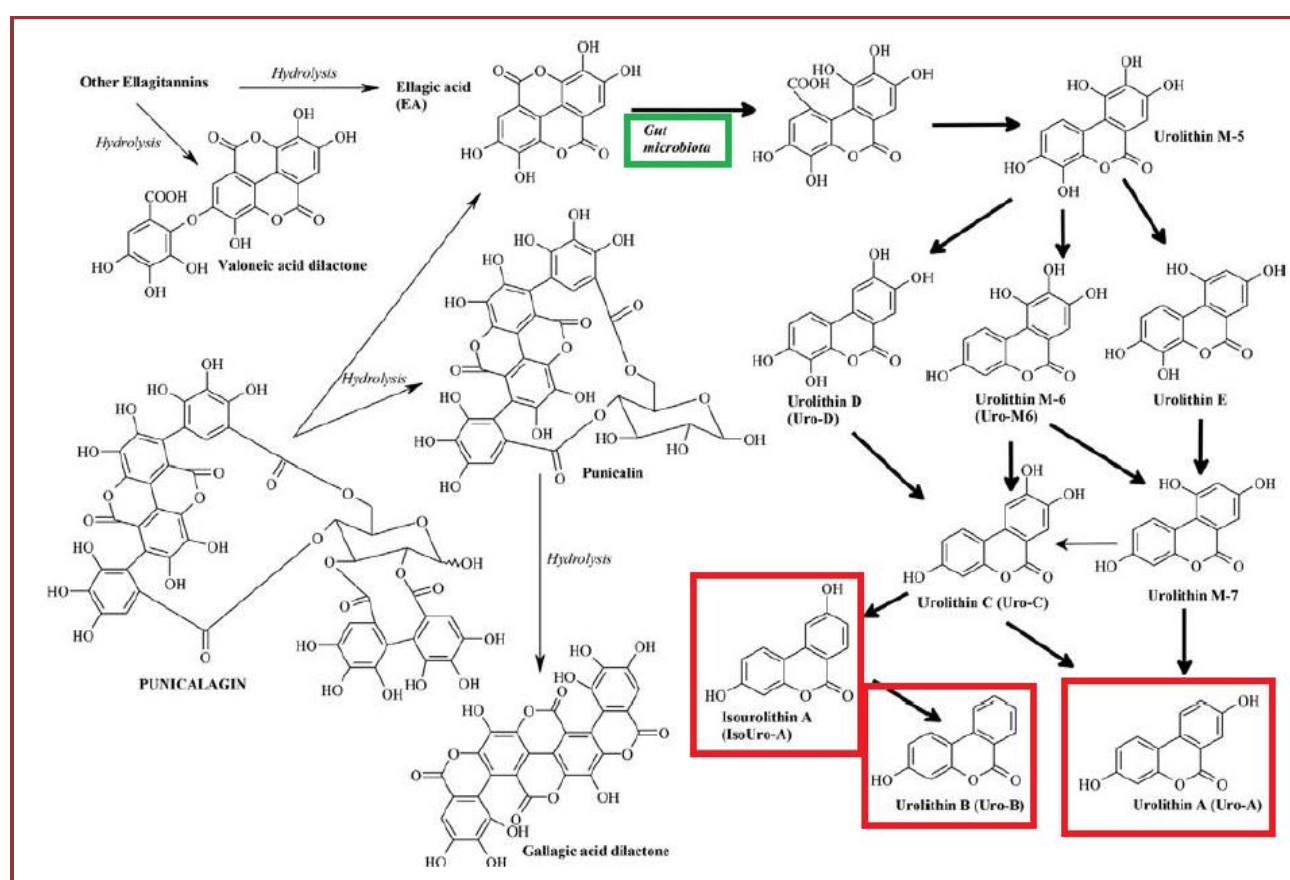


Figura 2: Imagen modificada de: Núñez-Sánchez MA, et al. (2014). Targeted metabolic profiling of pomegranate polyphenols and urolithins in plasma, urine and colon tissues from colorectal cancer patients. *Molecular nutrition & food research* 58, Issue 6, 1199–1211

Cuando se comenzó a investigar con una mayor profundidad el metabolismo de los extractos de la granada en humanos, se observó que había una gran variabilidad en la respuesta entre individuos. Barberán et al. (2015) describió que dicha variabilidad podía deberse principalmente al tipo de microbiota presente en el intestino. La microbiota intestinal es la responsable de la transformación de los compuestos fenólicos en las correspondientes

urolitinas, y por lo tanto va a ser la que determine que una – o varias- urolitinas se produzcan de manera mayoritaria, dando lugar a 3 tipos fenotípicos principales: fenotipo A, fenotipo B y fenotipo 0.

Las propiedades de cada uno de los fenotipos o metabotipos son las siguientes:

- Fenotipo A: producen únicamente urolitina A y sus conjugados.
- Fenotipo B: producen, además de urolitina A, isourolitina A y urolitina B. Este fenotipo se encontró más frecuentemente en aquellos voluntarios que presentaban disbiosis (alteración de la microbiota) intestinal, como por ejemplo, sujetos obesos, con síndrome metabólico o pacientes cáncer colorrectal.
- Fenotipo 0: no producen ninguna de las urolitinas que producen el fenotipo A o B, pues no presentan la microbiota intestinal responsable de la producción de dichas urolitinas.

Por lo tanto, se podría entender que, debido a la distinta composición microbiana entre individuos, se puede estratificar a la población atendiendo al fenotipo al que pertenecen. Presentar un fenotipo u otro se traduce en la producción de un tipo determinado de urolitinas, que una vez se ha distribuido de manera sistémica, da lugar a un efecto terapéutico mayor o menor.

De hecho, en el ensayo clínico POMEcardio (González-Sarrias, 2017), se realiza por primera vez un estudio en el que los pacientes son clasificados en función de su metabotipo (fenotipo A, B o 0) y los resultados son analizados teniendo en cuenta dicho metabotipo. En este caso, observaron que los pacientes del fenotipo B presentaban un mayor riesgo cardiovascular de base, y que tras recibir 160 mg y 640 mg de derivados fenólicos de la granada/día durante 3 semanas en cada etapa (un total de 6 semanas) fue únicamente en este grupo en el que los efectos se observaron de manera dosis-dependiente. Estos efectos además parecían correlacionarse con un aumento en los niveles de *Gordonibacter* y una mayor producción de urolitinas. Estos hechos sugieren que el efecto de los alimentos que contienen elagitaninos en la salud de los humanos es individualizado o personalizado, dependiente de la microbiota intestinal que presenta cada individuo.

### **1.3. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE DE LA GRANADA:**

La granada se ha investigado en profundidad en estudios *in vivo* e *in vitro*. Sin embargo no son numerosos aún los ensayos clínicos publicados. De todos ellos cabe destacar los referidos a tres patologías de gran prevalencia en la actualidad: enfermedades metabólicas y cardiovasculares, cáncer colorrectal y cáncer de próstata.

#### a) Enfermedades metabólicas y cardiovasculares:

Se habla de síndrome metabólico cuando existen un conjunto de alteraciones metabólicas consideradas factores de riesgo (agente que incrementa el riesgo de padecer una enfermedad determinada) de enfermedades cardiovasculares, desarrollo de accidentes cerebrovasculares, diabetes y otros problemas para la salud (American Heart Association, 2016). Los factores de riesgo son:

- Hiperglucemia (glucosa en sangre elevada)
- Obesidad de distribución central
- Disminución de la concentración plasmática de cHDL (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad)
- Elevación de las concentraciones de triglicéridos en sangre
- Aumento de la presión arterial

En un estudio realizado en 2012 por Fernández-Bergés se determinó que la prevalencia de síndrome metabólico fue del 31 % (29% en mujeres y 32% en hombre) en la población española. Estos datos indican la importancia de este problema a nivel de salud pública y, por lo tanto, la necesidad de implantar medidas de prevención primaria (antes de que se establezca el síndrome metabólico) y secundarias (una vez establecido el síndrome encaminadas a disminuir las complicaciones y la progresión de la enfermedad) que disminuyan el impacto de esta enfermedad. A este nivel, la granada ha sido ampliamente estudiada en sus efectos a nivel de índice glucémico en sangre, presión arterial, perfil lipídico y obesidad abdominal.

#### b. Cáncer:

Se puede definir cáncer como un conjunto de síntomas de pronóstico y tratamiento diferentes, caracterizados por la proliferación acelerada, desordenada y descontrolada de las células de un tejido que da lugar a un tumor y que invaden y destruyen tejidos sanos del organismo, ya sea a nivel local (tumor benigno) o a distancia (tumor maligno). El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, siendo la segunda causa de muerte en el mundo (en 2015 ocasionó un total de 8.8 millones de defunciones a nivel global, lo que supone un 12,5% de las muertes) (OMS, 2017).

Dicha proliferación descontrolada de células se inicia cuando se producen defectos en los mecanismos de regulación del ciclo celular y de muerte celular, producidos normalmente por la interacción de factores genéticos, la edad, y la exposición a carcinógenos. Además, numerosos factores de riesgo dependientes del estilo de vida de los pacientes han sido

descubiertos, entre los que caben destacar: consumo de tabaco y de alcohol, alimentación deficiente en frutas y verduras, ausencia de actividad física y un alto índice de masa corporal. La prevención a este nivel es imprescindible, pues hasta un tercio de las muertes por cáncer podrían evitarse mediante una menor exposición a estos factores de riesgo. En particular, numerosos estudios demuestran el potencial preventivo del consumo diario de frutas y vegetales ricos en polifenoles, con gran actividad antioxidante (Huand, 2010).

**Cáncer colorrectal:** Se trata de un adenocarcinoma (un tumor maligno que se origina en el tejido glandular) que se malignifica en una media de 5 años. Fue el cáncer más diagnosticado en 2015 en España, suponiendo un total de 41.441 casos y un 10-15% de las neoplasias malignas. Estos datos demuestran el impacto que supone este cáncer en la salud pública y la necesidad de encontrar formas eficaces de prevenirlo y alternativas terapéuticas para pacientes que ya lo padecen (Ginés, 2009).

Actualmente, la primera línea de tratamiento en caso de cáncer localizado es la cirugía. En casos avanzados, la cirugía se toma como medida paliativa, siendo necesaria además quimioterapia adyuvante, radioterapia adyuvante o el empleo de anticuerpos monoclonales adyuvantes (Ginés, 2009).

**Cáncer de próstata:** La próstata es una glándula que se encuentra en los hombres localizada debajo de la vejiga y delante del recto. Esta glándula forma el líquido prostático, que forma parte del semen, producido a su vez por las vesículas seminales. La mayor parte de los cánceres de próstata son adenocarcinomas de desarrollo lento. Fue el tipo de cáncer que más se diagnosticó en varones en España durante 2015 (un total de 33.370 nuevos casos) (AECC, 2017).

## **2. OBJETIVOS:**

El objetivo de este trabajo es la verificación de la eficacia terapéutica de la granada y sus principios activos, mediante la indagación y análisis de las publicaciones científicas publicadas hasta el momento, tanto de ensayos farmacológicos *in vivo* e *in vitro* como de ensayos clínicos en el hombre. A la vista de la amplitud en el número de publicaciones, en este trabajo se analizará de forma particular las relacionadas con enfermedades metabólicas y cardiovasculares, cáncer colorrectal y cáncer de próstata.

Así mismo, se pretende profundizar en el conocimiento de la influencia de la microbiota en el metabolismo de los principios activos del granado y, por lo tanto, en su posible eficacia terapéutica.



### 3. MÉTODOS:

Se realizó una búsqueda en PubMed empleando los siguientes términos:

- *Enfermedades metabólicas y cardiovasculares*: Se empleó un patrón de búsqueda distinto para cada factor de riesgo implicado en el síndrome metabólico y demás enfermedades cardiovasculares.
- *Cáncer colorrectal*: (“pomegranate” [Title/Abstract] OR “punica granatum” [Title/Abstract]) AND “colorrectal” [Title/Abstract].
- *Cáncer de próstata*: (“pomegranate” [Title/Abstract] OR “punica granatum” [Title/Abstract]) AND “prostate” [Title/Abstract].

A continuación, se han seleccionado aquellos artículos que traten sobre ensayos clínicos donde se analice el potencial terapéutico de la granada en el tratamiento o prevención de cada una de las patologías.

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

El número de investigaciones que tienen por objetivo el estudio de la granada ha aumentado de manera exponencial desde 2000 hasta el 2016 (Figura 3):

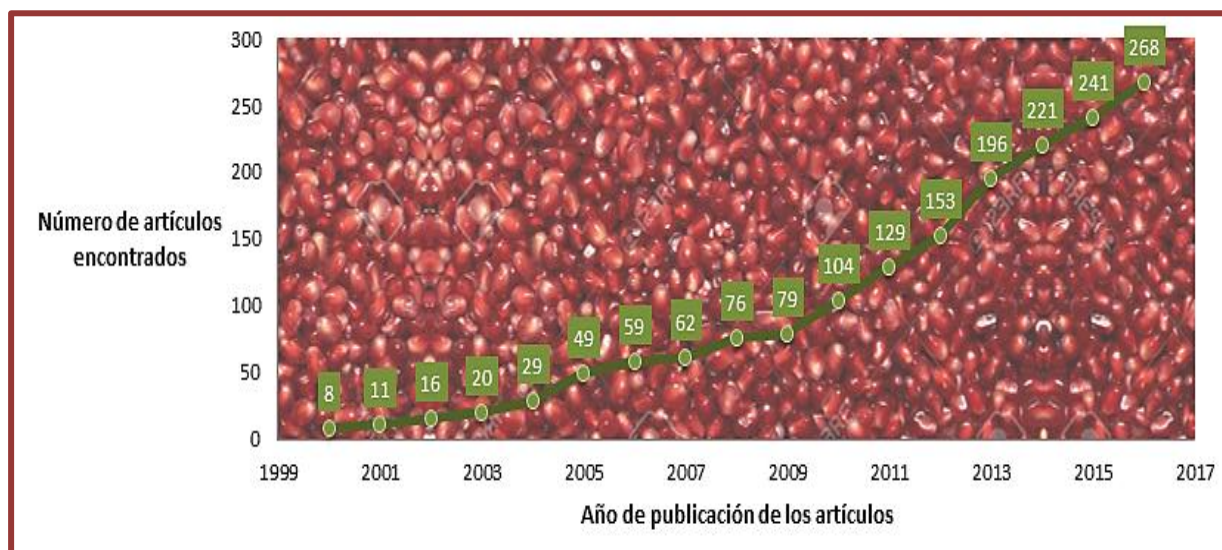


Figura 3: Número de artículos encontrados por año de publicación entre 2000 y 2016.

Tras analizar las referencias encontradas sobre *Punica granatum* o pomegranate (n=1612), se han seleccionado los artículos de revisión de tipo general, estudios experimentales y ensayos clínicos más importantes que quedan reflejados en la Figura 4:

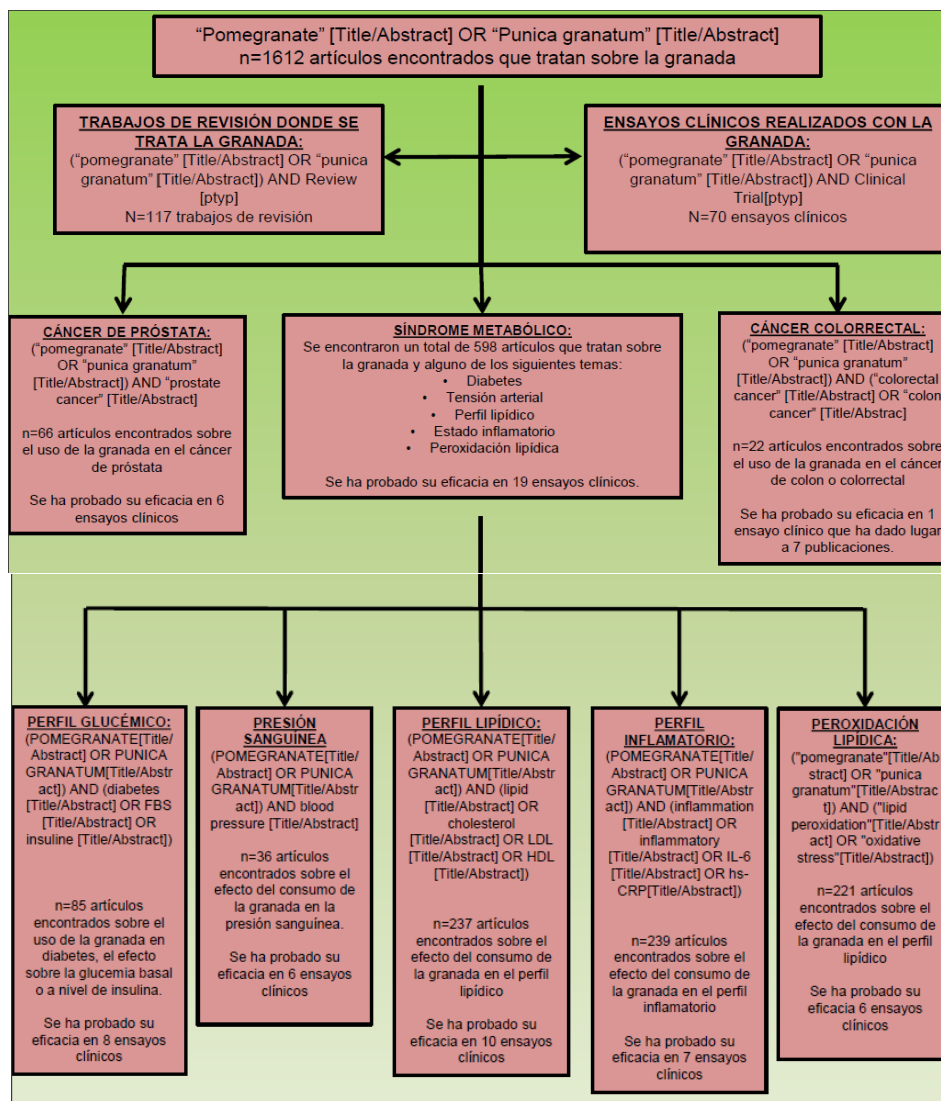


Figura 4: Ensayos clínicos publicados entre (2000-2016) en los que se ha probado la eficacia de la granada

#### 4.1. ENFERMEDADES METABÓLICAS Y CARDIOVASCULARES:

Se han encontrado 18 artículos que cumplían con los criterios de inclusión: ensayos clínicos con pacientes con enfermedades metabólicas o cardiovasculares (Tabla 2.)

En la mayor parte de estos ensayos se incluyen pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 u otra enfermedad metabólica (obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia). A excepción de 2 ensayos, los tamaños de muestra son de entre 20 y 80 pacientes. En 16 de ellos se ha los ensayos, existe establecido un grupo control frente al cual se analizan los resultados para determinar la significancia con objeto de determinar la significación estadística de los resultados.

Los preparados de granada utilizados y dosis diarias son: zumo de granada normal (50-500 ml diarios, usado 11 veces), zumo de granada concentrado (45-50 g diarios, usado 2 veces),

extracto de granada (1000 mg, usado 4 veces) y aceite de semilla (2000 mg diarios, usado 1 vez).

Se puede observar una gran variabilidad en los resultados, aunque por lo general muestran las siguientes tendencias: resultados favorables estadísticamente significativos en el perfil lipídico, inflamatorio y oxidativo de los pacientes, y ausencia de modificaciones estadísticamente significativas en el perfil glucémico de los pacientes.

Tabla 2.- Ensayos clínicos realizados con preparados de granada en pacientes con enfermedades metabólicas o cardiovasculares

REFERENCIA	DISEÑO DEL ESTUDIO:	MATERIAL UTILIZADO	RESULTADOS
<b>Aviram (2004)</b>	10 pacientes con hipertensión: • Sin grupo placebo Primera fase: n=10 pacientes durante 1 año Segunda fase: n=5 pacientes durante 2 años	Zumo de granada: 50 ml diarios	Se observa una disminución de la presión sanguínea sistólica durante el primer año.  Se observa una mejora del estado antioxidativo sérico y una disminución en los niveles séricos de anticuerpo anti-LDL oxidado.  No se observa ningún efecto significativo en el perfil lipídico de los pacientes  No se observa ninguna modificación la glucemia basal o en la sensibilidad a insulina
<b>Esmailzadeh (2004)</b>	22 pacientes con diabetes mellitus tipo 2: • Sin grupo placebo • Grupo de intervención (n=22) Duración: 8 semanas	Zumo de granada concentrado: 40 g diarios	Se observa una disminución significativa de los niveles de LDL-c, colesterol total, LDL-c/HDL-c y colesterol total/HDL-c. No se observan cambios significativos en los niveles de HDL-c o triglicéridos
<b>Eghdamkoorkabijari (2010)</b>	60 Pacientes con hipercolesterolemia: • Grupo lovastatina (n=20) • Grupo 1 (n=20) • Grupo 2 (n=20) Duración: 4 semanas	Zumo de granada: 200 ml diarios  Grupo 1: variedad tabrizy Grupo 2: variedad negra	Se observa una disminución significativa de los niveles de LDL-c
<b>Fenercioglu (2010)</b>	114 pacientes con diabetes mellitus tipo 2: • Placebo (n=58) • Grupo de intervención (n=56) Duración: 3 meses	Extracto rico en compuestos polifenólicos: Granada Té verde Ácido ascórbico	Se observa una disminución significativa de los niveles de LDL-c y un aumento significativo de los niveles de HDL-c.  Se observa una disminución de los marcadores de peroxidación lipídica.
<b>González-Ortiz (2011)</b>	20 pacientes obesos: • Placebo (n=10) • Grupo de intervención (n=10) Duración: 1 mes	Zumo de granada: 120 ml diarios	No se observa ninguna modificación en la secreción de insulina o en la sensibilidad a insulina.
<b>Shema-Didi (2012)</b>	101 pacientes que reciben hemodiálisis de manera crónica: • Placebo (n=66) • Grupo de intervención(n=35) Duración: 1 año	Zumo de granada: 100 ml 3 veces a la semana	No se observan cambios de la presión sanguínea estadísticamente significativos.  Se observa que un 25% de los pacientes en el grupo de intervención presenta una mejora en la aterosclerosis.  Se observa una disminución significativa de los niveles de oxidación lipídica.  Se observa una disminución significativa de los niveles de los marcadores séricos de la inflamación.
<b>Tsang (2012)</b>	28 pacientes con sobrepeso y obesos. • Placebo (n=14) • Grupo de intervención (n=14) Duración: 4 semanas (Fase 1) + 1 semana (periodo de lavado) + 4 semanas (Fase 2)	Zumo de granada: 500 ml diarios	Se observa una disminución significativa de la presión sanguínea sistólica y diastólica.  Se observa una disminución significativa de la resistencia a la insulina

<b>Rashidi (2013)</b>	55 pacientes con diabetes mellitus tipo 2: • Placebo (n=22) • Grupo de intervención (n=33) Duración: 3 meses	Zumo de granada concentrado: 45 g diarios	No se observa ninguna diferencia significativa en el perfil lipídico de los pacientes.
<b>Asgary (2014)</b>	21 pacientes con hipertensión: • Placebo (n=10) • Grupo de intervención (n=11) Duración: 2 semanas	Zumo de granada: 150 ml diarios	Se observa una disminución significativa de la presión sanguínea sistólica y diastólica. No se observa ninguna diferencia significativa en el perfil lipídico de los pacientes. No se observa ninguna diferencia significativa en los marcadores séricos de la inflamación de los pacientes.
<b>Banihani (2014)</b>	85 Pacientes con diabetes mellitus tipo 2: • Sin grupo placebo • Grupo de intervención (n=85) Efectos a corto	Zumo de granada: 1.5 ml/kg	Se observa una disminución significativa de la glucemia basal y de la disminución de la resistencia a la insulina. Se observa un incremento en la función de las células $\beta$ -pancreáticas.
<b>Hamoud (2014)</b>	23 Pacientes con hipercolesterolemia tratada con simvastatina: • Placebo (n=11) • Grupo de intervención (n=12) Duración: 2 meses	Extracto de granada: 1000 mg diarios	Se observa una disminución significativa de los niveles de LDL-c y de la síntesis de colesterol. Se observa una disminución significativa de los marcadores de estrés oxidativo.
<b>Sohrab (2014)</b>	50 pacientes con diabetes mellitus tipo 2: • Placebo (n=25) • Grupo de intervención (n=25) Duración: 6 semanas	Zumo de granada: 200 ml diarios	Se observan diferencias significativas en la presión sanguínea sistólica y diastólica en el grupo de intervención frente al placebo. No se observa ninguna modificación la glucemia basal o en la sensibilidad a insulina. Se observa una disminución significativa de los marcadores séricos de la inflamación de los pacientes en el grupo de intervención frente al grupo control.
<b>Wu (2015)</b>	33 pacientes que reciben hemodialisis: • Placebo (n=sin datos) • Grupo de intervención (n=sin datos) Duración: 6 meses	Extracto polifenólico de granada purificado: 1000 mg diarios	Se observa una disminución significativa de la presión sanguínea sistólica y diastólica. No se observan diferencias significativas en los marcadores séricos de la inflamación o de estrés oxidativo.
<b>Faghihimani (2016)</b>	80 pacientes con diabetes mellitus tipo 2: • Placebo (n=40) • Grupo de intervención (n=40) Duración: 8 semanas	Aceite de semilla de granada: 2000 mg diarios	No se observa ninguna diferencia significativa en el perfil lipídico de los pacientes entre ambos grupos No se observa ninguna modificación la glucemia basal o en la sensibilidad a insulina.
<b>Hosseini, B. (2016)</b>	48 pacientes obesos: • Placebo (n=24) • Grupo de intervención (n=24) Duración: 30 días	Extracto de granada: 1000 mg diarios	Se observa una disminución significativa en los niveles de triglicéridos, colesterol total y LDL-c. Se observa un aumento del HDL-c. Ambos asociados a disminución del peso corporal Se observa una disminución significativa de la concentración plasmática de glucosa y de insulina en el grupo de intervención, asociado a una disminución del peso corporal. Se observa una disminución significativa de los niveles de marcadores de la inflamación asociado a una disminución del peso corporal.
<b>Shishehbor (2016)</b>	40 pacientes con diabetes mellitus tipo 2: • Sin grupo placebo • Grupo de intervención (n=40) Duración: 4 semanas	Zumo de granada concentrado: 50 g diarios	Se observa un aumento significativo en los niveles de HDL-c. No se observan efectos en los niveles séricos de triglicéridos o LDL-c. Se observa una disminución significativa de los marcadores séricos de inflamación. Se observa una disminución de los marcadores de peroxidación lipídica.
<b>Sohrab (2016)</b>	60 pacientes con diabetes mellitus tipo 2: • Placebo (n=30) • Grupo de intervención (n=30) Duración: 6 semanas	Zumo de granada: 200 ml diarios	Se observa una mejora del estado antioxidativo sérico y una disminución en los niveles séricos de anticuerpo anti-LDL oxidado.
<b>Moazzen (2017)</b>	30 pacientes con síndrome metabólico. Estudio doble-cruzado: Fase 1: Intervención durante 1 semana Fase 2: Placebo durante 1 semana	Zumo de granada: 500 ml diarios	Se observa que la granada reduce de manera más efectiva la presión sanguínea sistólica y diastólica frente al placebo. Se observa que la granada reduce de manera más efectiva los niveles de marcadores séricos de inflamación frente al placebo. No se observa ningún efecto significativo en el perfil lipídico, nivel glucémico y resistencia a insulina de los pacientes.

**a. Hipertensión arterial:** La presión arterial es la fuerza que ejerce la sangre bombeada por el corazón contra las paredes de las arterias. Cuando los vasos sanguíneos presentan una tensión persistentemente alta se conoce como hipertensión. Se trata de uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovasculares y, si no se controla, puede causar serias complicaciones a largo plazo, como infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca.

Se han encontrado 7 artículos realizados con pacientes con distintas patologías metabólicas o cardiovasculares, en 6 de los cuales se observa una disminución significativa de la presión sanguínea, por lo que se podría decir que la granada ha mostrado ser eficaz para disminuir una presión arterial elevada tanto en pacientes hipertensos como en individuos cuya hipertensión forma parte de un cuadro general de síndrome metabólico.

**b. Dislipemias:** Las dislipemias tienen lugar cuando hay un aumento de lípidos (en forma de colesterol libre, triglicéridos libres y lipoproteínas) en sangre. Es uno de los principales

factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, especialmente aterosclerosis, pues favorecen un depósito de lípidos en las paredes vasculares que conduce a la formación de la denominada placa de ateroma. Por lo tanto, un adecuado control del perfil lipídico es fundamental.

Se han encontrado 10 artículos realizados sobre pacientes con distintas patologías metabólicas o cardiovasculares, en 6 de los cuales se observa una disminución significativa de los niveles plasmáticos de colesterol total y de c-LDL, una disminución de la proporción c-LDL/c-HDL y colesterol total/c-HDL, pero no hay suficiente evidencia clínica sobre su eficacia para disminuir niveles plasmáticos de triglicéridos libres o incrementar las concentraciones de c-HDL. No obstante se puede considerar que existe importante evidencia clínica como para afirmar que el consumo de la granada mejora el perfil lipídico de los pacientes con dislipemias.

**c. Peroxidación lipídica:** Los macrófagos conducen a la oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados de las LDL, transformándolos en lipoperóxidos. A continuación, los macrófagos engloban estas moléculas y se convierten en células espumosas, que se depositan sobre las paredes vasculares y contribuyen a la formación de la placa de ateroma. La granada, gracias a su composición rica en polifenoles, ejerce una acción antioxidante que previene la formación de estas células espumosas y la placa de ateroma.

Se han encontrado 6 artículos realizados con pacientes con distintas patologías metabólicas o cardiovasculares, en 6 de los cuales se observa una mejora significativa de los marcadores séricos de peroxidación lipídica. Se puede considerar que existe importante evidencia clínica como para afirmar que el consumo de la granada mejora el perfil oxidativo de los pacientes con dislipemias.

**d. Niveles glucémicos:** El control de los niveles glucémicos en pacientes diabéticos es de especial importancia, pues una hiperglucemia (nivel de glucosa en sangre por encima de valores fisiológicos) conduce a importantes alteraciones a nivel vascular que desencadenan complicaciones como retinopatías o neuropatías.

Los resultados de los ensayos clínicos en este sentido han sido dispares y contradictorios: en ocasiones se observaba una disminución de la glucemia basal y en ocasiones se mantenía estable. Sin embargo, aunque la composición de la granada se constituya en un 10% de hidratos de carbono, se ha observado que el consumo de granada no produce hiperglucemia y tampoco produce un aumento de la resistencia a insulina.

**e. Marcadores de la inflamación:** En el proceso de aterogénesis, la inflamación es un mecanismo clave. Durante dicho proceso, las concentraciones sanguíneas de los marcadores

de la inflamación - las citoquinas, el fibrinógeno y la proteína C reactiva - se ven incrementadas y, por ello, una alta concentración de las mismas indica una mayor probabilidad de desarrollo de placa de ateroma. Además, se ha observado que estos marcadores de la inflamación se encuentran elevados en aquellos individuos con eventos cardiovasculares durante los siguientes años, por lo que también se consideran marcadores de riesgo cardiovascular.

Se han encontrado 7 artículos realizados con pacientes con distintas patologías metabólicas o cardiovasculares, en 4 de los cuales se observa una mejora significativa de los marcadores séricos de inflamación. Se puede considerar que existe importante evidencia clínica como para afirmar que el consumo de la granada mejora el perfil inflamatorio de los pacientes con enfermedades metabólicas o factores de riesgo cardiovascular.

No obstante a todo lo anterior es necesario comentar que probablemente algunos de los resultados obtenidos en los ensayos podrían estar influenciados por los procedimientos de metabolización gastrointestinal de los principios polifenólicos de la granada. En este sentido, cabe mencionar el estudio POMEcardio (Barberán, 2017), en el cual se podrían dividir las respuestas obtenidas en función de la naturaleza biológica de sus microbiotas (metabotipos). En dicho ensayo se estableció una relación entre las respuestas a los tratamientos con un extracto de granada y los tipos de microbiota de los pacientes. Los pacientes del fenotipo B (con un mayor nivel de *Gordonibacter* y una mayor producción de urolitinas), que presentaban un mayor riesgo cardiovascular de base, recibieron 160 mg y 640 mg de derivados fenólicos de la granada/día durante un total de 6 semanas. Estos fueron los únicos que mostraron respuestas significativas dosis-dependiente.

Así mismo, los preparados de granada empleados no siempre están valorados en concentración de principios activos, y no se puede garantizar que todos los pacientes hayan recibido una igual cantidad de los mismos.

Esto podría explicar la gran variabilidad demostrada en ensayos anteriores entre los pacientes y podría ser un factor determinante a la hora de seleccionar los criterios de inclusión o el diseño de los futuros ensayos clínicos que se realicen para analizar el uso de la granada en el tratamiento y prevención de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Es necesario que se normalicen los preparados de granada en su fracción polifenólica.

#### **4.2. CÁNCER COLORRECTAL:**

El cáncer colorrectal es un adenocarcinoma originado a nivel de células del colon y recto. Un grupo de investigación español liderado por Núñez-Sánchez (2016) ha investigado con profundidad la granada y el cáncer colorrectal (CRC). Realizaron un estudio en un grupo de

57 pacientes que recibió diariamente durante una media de 13.6 ( $\pm$  7.5) días 900 mg de extracto de granada. Los pacientes se clasificaron de la siguiente manera:

- Grupo de control: participaron 14 pacientes, de los cuales 10 completaron. No consumieron ningún extracto de granada.
- Grupo de pacientes que recibió el extracto PE-1 (72 mg/g punicalagina, 2 mg/g punicalina y 294 mg/g de derivados de ácido elágico): participaron 22 pacientes, de los cuales 10 lo completaron.
- Grupo de pacientes que recibió el extracto PE-2 (155 mg/g punicalagina, 5.4 mg/g punicalina y 28 mg/g de derivados de ácido elágico): participaron 21 pacientes, de los cuales 16 completaron el tiempo de estudio.

Se tomaron muestras de tejidos de colon de dichos pacientes antes (mediante biopsia) y después (mediante cirugía) de la toma de PE.

A raíz de los resultados obtenidos en dicho ensayo clínico, llegaron a las siguientes conclusiones:

1. Detectaron niveles significativos de elagitánicos y urolitinas en la mucosa de tejidos de colon que habían sido biopsiados. Cabe destacar que encontraron una mayor cantidad de metabolitos en los pacientes que formaban parte del grupo control (tejido normal) frente a los que formaban el grupo de pacientes con CRC (tejido maligno). Esto parece concordar con el hecho de que existen distintos metabotipos y que, por lo tanto, los pacientes sin CRC presentarán un metabotipo distinto a aquellos pacientes con CRC.
2. Se observó un cambio moderado en los niveles de expresión de determinados microRNA de manera específica y significativa en tejidos de colon normales y malignos como biomarcadores de respuesta de células cancerosas a la granada. Sin embargo, las urolitinas no parecen ser las responsables de dicho cambio y no se pudo establecer una relación causal entre ambos. Por otro lado, no se encontró ninguna relación entre la modificación de los microRNAs entre los distintos grupos fenotípicos (fenotipo A, fenotipo B y fenotipo 0).

En relación al CRC, también los ensayos *in vitro* y preclínicos habían apuntado a que la granada sería muy útil en el tratamiento y prevención de esta enfermedad. La dieta parece ser un factor de riesgo fundamental en el inicio del cáncer en los pacientes.

A la vista de los resultados, donde se observa que los metabolitos activos llegan al lugar de acción y que se produce una modificación genética a este nivel, podría decirse que la granada



presenta potencial terapéutico en la prevención del CRC. Sin embargo, son necesarios todavía un mayor número de ensayos clínicos con un número superior de pacientes y a distintas dosis para evaluar la dosis y forma farmacéutica adecuada para que los efectos de los polifenoles de la granada se vean potenciados.

#### 4.3. CÁNCER DE PRÓSTATA:

El cáncer de próstata es un adenocarcinoma originado a nivel de células de la próstata. Respecto a la utilización de preparados de granada para retrasar y enlentecer la progresión del cáncer de próstata se han encontrado 6 ensayos clínicos (Tabla 3) donde se analiza el efecto del consumo de granada, en distintos preparados, sobre enfermos diagnosticados de cáncer de próstata.

Tabla 3.- Ensayos clínicos zumo de granada/cáncer de próstata

REFERENCIA	DISEÑO DEL ESTUDIO:	MATERIAL UTILIZADO	RESULTADOS
Pantuck, AJ, et al (2006)	48 pacientes con cáncer de próstata y con valor de PSA incrementado tras cirugía o radiación. • Sin grupo placebo • Grupo de intervención (n=48) Duración: 13 meses	Zumo de granada: 236 ml diarios	No se observan efectos adversos. El valor de PSA-DT aumenta hasta 15 meses Disminuye proliferación celular en un 12% de los pacientes Aumenta apoptosis en un 17% de los pacientes Aumenta óxido nítrico en un 23% de los pacientes
Freedland, S. et al (2012)	70 pacientes con cáncer de próstata con incremento recurrente del valor de PSA tras recibir tratamiento primario. • Sin grupo placebo • Grupo de intervención (N=70) Duración: 4 semanas	Extracto de granada: 2 x POMx diarios	Detectan urolitina A a niveles superiores en los que consumen granada Disminución en un 16% de 8-OHdG (marcador de estatus antioxidante) en el grupo intervención (valor no estadísticamente significativo) Disminución de 8-OHdG en un 33% de los pacientes que llevaban menos tiempo con cáncer Relación inversa entre niveles de urolitina A y expresión de 9-OHdG
Stenner-Liewen, F. et al (2013)	102 pacientes con cáncer de próstata confirmado por histología: Primera etapa: 4 semanas • Placebo (n=98) • Grupo intervención (n=98) Segunda etapa: Grupo intervención (n=102) durante 4 semanas	Zumo de granada: 500 ml diarios durante semanas 1-4. 250 ml diarios durante semanas 4-8.	No se observan efectos adversos significativos No se observan diferencias entre ambos grupos en valor de PSA o niveles de dolor
Paller, CJ. et al (2013)	101 pacientes con cáncer de próstata localizado: • Sin placebo • Grupo intervención (n=101) Duración: 18 meses	Extracto de granada: 1 x POMx diario (n=50) 3 x POMx diario (n=51)	Aumenta el valor de PSA en más de 6 meses, pero no hay diferencias significativas entre ambos grupos No desarrollan metástasis
Thomas, R. et al (2014)	199 pacientes con cáncer de próstata localizado: • Placebo (n=65) • Extracto (n=136) Duración: 6 meses	Extracto que contiene granada, té verde, brócoli o tumérico diario	El valor PSA incrementa en un 14,7% de media en el grupo de intervención frente al 78.5% del grupo placebo (diferencia de 63.8%). Se observa un efecto favorable a corto plazo.
Pantuck, AJ. et al (2015)	183 pacientes con cáncer de próstata con un aumento de PSA tras terapia primaria: • Placebo (n=65) • Intervención (n=119) Duración: Sin datos de duración	Extracto de granada: 1 x POMx diario (n=102) Zumo de granada: 236 ml diarios (n=17)	Efectos adversos moderados La mediana del PSA-DT incrementa 4.5 meses (placebo), 1.6 meses (extracto) y 7.6 meses (zumo). Ninguno de estos cambios tiene valor estadístico en comparación con el placebo.

- En 3 de los 6 estudios se emplea la granada en forma de extracto (1 de ellos en combinación con otras plantas ricas en polifenoles, donde la granada supone un 32% de la composición) y en 2 de los estudios se emplea la granada en forma de zumo. En 1 estudio se emplea la granada en forma de extracto para un grupo de pacientes y en forma de zumo para otro grupo de pacientes. Los resultados parecen ser independientes de la forma galénica y dosis. El medicamento en estudio son cápsulas que contienen 1000 mg de extracto POMx ® de la variedad Pomegranate Wonderful (valorado en su extracto polifenólico).



- En 5 de los 6 ensayos clínicos, el valor que se fija para determinar el efecto de la granada es el valor de antígeno prostático específico (PSA: biomarcador tumoral para la detección y progresión del cáncer de próstata; un aumento de su concentración plasmática indica que el cáncer está progresando) o el tiempo de duplicación del PSA (PSA-DT: tiempo que tarda en duplicarse la concentración plasmática de PSA a un tiempo determinado; un aumento de su valor indica un mayor control de la enfermedad o una menor progresión de la misma). En sólo 1 de los ensayos se emplea la disminución de 8-OHdG como indicador de actividad antioxidante.
- En general, se observa que se trata de un tratamiento seguro, pues los efectos adversos notificados en tan sólo 1 de los 6 ensayos son moderados.

Como se puede ver en la tabla, si bien se demuestra que la granada tiene cierto efecto enlentecedor de la progresión del cáncer de próstata, al compararlo con placebo los resultados dejan de ser estadísticamente significativos.

En relación con el cáncer de próstata, numerosos estudios preclínicos - *in vitro* e *in vivo* - parecían demostrar un importante potencial terapéutico del uso de la granada en el tratamiento de esta patología. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados en humanos no han podido validar dichos resultados. Si bien se han hallado resultados positivos en determinados ensayos clínicos, no se ha obtenido significación estadística suficiente como para poder afirmar que la granada (en forma de extracto o de zumo) tiene suficiente potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer de próstata y, por ello, serán necesarios más ensayos clínicos con otras dosis, formas farmacéuticas y con un mayor número de pacientes para obtener conclusiones satisfactorias en este campo.

Un motivo por el que los resultados de los ensayos *in vitro* no han podido ser extrapolados al hombre es consecuencia de la demostrada deficiente absorción de sus componentes potencialmente activos, los compuestos polifenólicos, cuando son administrados por vía oral. Como en los casos anteriores, los metabolitos originados por la actividad de la microbiota intestinal (urolitinas) serán diferentes en función del metabotipo. En uno de los ensayos (Freedland, S. et al. 2012) se menciona la presencia de urolitina A en tejido prostático, lo que demuestra que son los metabolitos de los compuestos fenólicos los que llegan al lugar de acción.

Además, se descubrió recientemente que los pacientes que se encontraban en una situación de estrés fisiológico, como pueden ser los pacientes que padecen cáncer de próstata, tendían hacia una disbiosis intestinal que se traducía en la formación mayoritaria de urolitina B,

isourolitina A y, en menor medida, urolitina A (es decir, estaban incluidos en el grupo metabotipo B).

Por lo tanto, apuntamos a la necesidad de realizar ensayos experimentales dirigidos a evaluar el potencial terapéutico de las urolitinas en cáncer de próstata. Asimismo consideramos necesario determinar los metabotipos de los pacientes incluidos en todos los ensayos clínicos dirigidos a evaluar la eficacia de los compuestos fenólicos de origen natural.

## **5. CONCLUSIONES:**

Las propiedades antioxidantes atribuidas a los principios activos de la Granada y sus metabolitos han dado lugar a la publicación de una gran cantidad de artículos y a la realización de numerosos ensayos clínicos.

A nivel de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, se ha confirmado que el consumo de la granada tiene efectos beneficiosos sobre la tensión arterial, el perfil lipídico, el perfil aterogénico y el perfil inflamatorio de los pacientes. Por ello, se aconseja el consumo de zumo de granada en pacientes que presentan estos factores de riesgo de síndrome metabólico como en pacientes que ya tienen un síndrome metabólico establecido.

En cuanto al cáncer colorrectal, los resultados hasta el momento son interesantes aunque insuficientes, por lo que se aconseja continuar investigando en esta línea, en especial en la relación del papel de la microbiota intestinal en la producción de urolitinas y sus aplicaciones clínicas a nivel de cáncer colorrectal.

Por último, en relación con el cáncer de próstata, si bien los resultados no han sido tan prometedores como cabría esperar, se aconseja igualmente la realización de nuevos ensayos clínicos con un mayor número de pacientes, donde se valore el potencial terapéutico de las urolitinas en el cáncer de próstata y el distinto perfil metabólico de los pacientes.

Por tanto, teniendo en cuenta la importante influencia de la microbiota sobre el metabolismo de los compuestos polifenólicos, se hace necesario realizar nuevos ensayos clínicos analizando la relación entre el metabotipo, los efectos beneficiosos encontrados y los perfiles plasmáticos de urolitinas, principales metabolitos de los taninos gálicos presentes en *Punica granatum*. Así mismo, conviene que los preparados de Granada empleados en futuros ensayos clínicos se normalicen en su concentración de principios activos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA:

Aviram M, et al (2004). Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Elsevier inc. Clinical nutrition*, 23 (3), 423-433

AECC. (2017). *Cáncer de próstata* [en línea]. AECC. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/cancerdeprostata.aspx> [acceso en 2017, 28 de mayo]

American Heart Association (2016). *¿Qué es el síndrome metabólico?* [en línea]. Disponible en: [https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm\\_486012.pdf](https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_486012.pdf) [acceso en 2017, 28 de mayo]

Asgary S, et al (2014). Clinical evaluation of blood pressure lowering, endothelial function improving, hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects. *Phytotherapy research*, 28 (2), 193-199

Banihani SA, et al (2014). Fresh pomegranate juice ameliorates insulin resistance, enhances  $\beta$ -cell function, and decreases fasting serum glucose in type 2 diabetic patients. *Nutritional Research*, 34 (10), 862-867

Barberán T (2015). *La Microbiota Intestinal Humana Modula el Efecto en la Salud de Componentes de la Dieta* en Academia de ciencias de la región de Murcia.

Bruno G (2016). Chapter 14: Pomegranate juice and extract. *Elsevier inc. Fruits, Vegetables, and Herbs*, 293-321

Cerdá B, et al. (2004). The potent in vitro antioxidant ellagitannins from pomegranate juice are metabolised into bioavailable but poor antioxidant hydroxy-6H-dibenzopyran-6- one derivatives by the colonic microflora of healthy humans. *European Journal of Nutrition*, 43 (4), 205-220

Eghdamikoorkabijari A, et al (2010). Study the effect of juice of two variety of pomegranate on decreasing plasma LDL cholesterol. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 2 (2), 620-623

Esmailzadeh A, et al (2004). Concentrated pomegranate juice improves lipid profiles in diabetic patients with hyperlipidemia. *Journal of Medicinal Food*, 7 (3), 305-308

Faghihimani Z, et al (2016). Effects of Pomegranate Seed Oil on Metabolic State of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of preventive medicine*, 7, 124

Fenercioglu A (2010). The effects of polyphenol-containing antioxidants on oxidative stress and lipid peroxidation in Type 2 diabetes mellitus without complications. *Journal of endocrinological investigation*, 33 (2), 118-124

Fernández-Bergués D, et al (2012). Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Revista española de cardiología*, 65(3), 241-248

Freedland S, et al (2012). 174 a phase II randomized controlled trial of POMX vs. placebo prior to radical prostatectomy. *The journal of urology*, 187, 73

Gines J (2009). Tema 5: Cáncer colorrectal. Curso de formación continuada. *Farmacia oncológica Modulo 3, Tema 5*

González-Ortiz M, et al (2011). Effect of pomegranate juice on insulin secretion and sensitivity in patients with obesity. *Annals of nutrition & metabolism*, 58 (3), 220-223

González-Sarrias A, et al. (2010). Occurrence of urolithins, gut microbiota ellagic acid metabolites and proliferation markers expression response in the human prostate gland upon consumption of walnuts and pomegranate juice. *Molecular nutrition & food research*, 54 (3), 311-322

González-Sarrias A, et al. (2017). Clustering according to urolithin metabotype explains the interindividual variability in the improvement of cardiovascular risk biomarkers in overweight-obese individuals consuming pomegranate: A randomized clinical trial. *Molecular nutrition & food research*, 61(5)

Hamoud S, et al (2014). Pomegranate extract (POMx) decreases the atherogenicity of serum and of human monocyte-derived macrophages (HMDM) in simvastatin-treated hypercholesterolemic patients: A double-blinded, placebo-controlled, randomized, prospective pilot study. *Atherosclerosis journal*, 232 (1), 204-210

Hosseini B, et al (2016). Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice*, 22, 44-50

Huang WY, et al (2010). Natural phenolic compounds from medicinal herbs and dietary plants: Potential use for cancer prevention. *Nutrition and cancer*, 62 (1), 43831

López-Mejía AO, et al. (2010). Granada (*Punica granatum* L): una fuente de antioxidantes de interés actual. *Temas selectos de Ingeniería de los alimentos*, 4, 64-73

Melgarejo P, et al. . (2010). El Granado. I Jornadas nacionales sobre el granado: Producción, economía, industrialización, alimentación y salud, [en línea]. Universitat Miguel Hernández de Elche. Disponible en: <http://publicaciones.poscosecha.com/es/cultivo/24-el-granado.html> [acceso en 2017, 28 de mayo]

Moazzen H, et al (2017). Effects of Pomegranate Juice on Cardiovascular Risk Factors in Patients With Metabolic Syndrome: A Double-Blinded, Randomized Crossover Controlled Trial. *Plant foods for human nutrition*, 429-448

- Núñez-Sánchez MA, et al. (2014). Targeted metabolic profiling of pomegranate polyphenols and urolithins in plasma, urine and colon tissues from colorectal cancer patients. *Molecular nutrition & food research*, 58 (6), 1199–1211
- Núñez-Sánchez MA (2016). Urolithins, Pomegranate Ellagitannin Microbial Metabolites, as Potential Modulators of Cell and Molecular Events Associated with Colorectal Cancer: In Vitro vs. Human Studies. Tesis doctoral. Universidad de Murcia. Facultad de medicina.
- OMS. (2017). Cáncer. [en línea] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> [acceso en 2017, 28 de mayo]
- Paller CJ, et al (2013). A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 16 (1), 50-55
- Pantuck AJ, et al (2006). Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clinical cancer research*, 12, 4018-4026
- Pantuck AJ, et al (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of pomegranate extract on rising PSA levels in men following primary therapy for prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 18 (3), 242-248
- Rashidi AA, et al (2013). Effects of Concentrated Pomegranate Juice on Subclinical Inflammation and Cardiometabolic Risk Factors for Type 2 Diabetes: A Quasi-Experimental Study. *Zahedan journal of research in medical sciences*, 15 (6) 40-42
- Romo-Vaquero M, et al. (2015). Interindividual variability in the human metabolism of ellagic acid: Contribution of Gordonibacter to urolithin production. *Elsevier Inc. Journal of Functional foods*, 17, 785-791
- Sharma P, et al (2017). Pomegranate for prevention and treatment of cancer: an update. *Molecules*, 22 (1), 177
- Shema-Didi L, et al (2012). One year of pomegranate juice intake decreases oxidative stress, inflammation, and incidence of infections in hemodialysis patients: a randomized placebo-controlled trial. *Free radical biology & medicine*, 53 (2), 297-304
- Shishehbor F, et al (2016). Effects of Concentrated Pomegranate Juice on Subclinical Inflammation and Cardiometabolic Risk Factors for Type 2 Diabetes: A Quasi-Experimental Study. *International journal of endocrinology and metabolism*, 14 (1)
- Sohrab G, et al (2014). Effects of pomegranate juice consumption on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of research in medical sciences*, 19 (3), 215-220
- Sohrab G, et al (2016). Effects of Pomegranate Juice Consumption on Oxidative Stress in Patients With Type 2 Diabetes: A Single-Blind, Randomized Clinical Trial. *International journal of food sciences and nutrition*, 68 (2), 249-255
- Stenner-Liewen F, et al (2013). Daily Pomegranate Intake Has No Impact on PSA Levels in Patients with Advanced Prostate Cancer - Results of a Phase IIb Randomized Controlled Trial. *Journal of cancer*, 4(7), 597-605
- Thomas R, et al (2014). A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer--the U.K. NCRN Pomi-T study. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 17 (2), 180-186
- Tsang C, et al (2012). Intake of polyphenol-rich pomegranate pure juice influences urinary glucocorticoids, blood pressure and homeostasis model assessment of insulin resistance in human volunteers. *Journal of nutritional science*, 1
- Wu PT, et al (2015). Effects of Pomegranate Extract Supplementation on Cardiovascular Risk Factors and Physical Function in Hemodialysis Patients. *Journal of Medicinal Food*, 18 (9), 941-9